



## Livello di troponina T nelle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST

È stato dimostrato che elevati livelli di troponina T rappresentano un fattore indipendente di prognosi infausta nei pazienti con sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTE-ACS: "non ST elevation acute coronary syndromes"); a controprova di ciò stanno le osservazioni di pazienti con NSTE-ACS ed elevati livelli di troponina T che hanno ottenuto giovamento da un trattamento con antagonisti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa ed eparine a basso peso molecolare. È stato infatti recentemente ipotizzato che il riscontro di elevati livelli di troponina T in pazienti con NSTE-ACS indichi la presenza di un trombo nella lesione, responsabile della sindrome e rappresenti un marcatore di eventi tromboembolici a livello di letti vascolari distali.

Per confermare quest'ipotesi è stato fatto recentemente ricorso all'angioscopia coronarica, che è in grado di fornire immagini dirette della superficie endoluminale della lesione coronarica e che consente, inoltre, di identificare la composizione del trombo. Avvalendosi di questa tecnica sono stati studiati 57 pazienti consecutivi con NSTE-ACS sottoposti ad angioscopia prima dell'intervento di rivascularizzazione (Okamoto K, Takano M, Sakai S et al: **Elevated troponin T levels and lesion characteristic in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2004; 109: 465**). Prima di procedere alla cateterizzazione sono stati eseguiti prelievi di sangue per misurare la concentrazione di troponina T, così da suddividere i pazienti in troponina T-positivi e troponina T-negativi, considerando il livello di 0,1 ng/mL come valore soglia per distinguere i due gruppi.

Nel complesso l'angioscopia ha rivelato trombi a livello di lesione coronarica in 31 su 57 pazienti con NSTE-ACS (54%); tutti i trombi identificati sono stati definiti non occlusivi. In 19 su 22 pazienti troponina T-positivi (86%) sono stati rinvenuti trombi, contro 12 su 35 pazienti troponina T-negativi (34%). La sensibilità della misura della troponina T è stata del 61%, la specificità dell'89%, considerando come valore limite normale 0,1 ng/mL. Per quanto riguarda il tipo di trombo, i trombi bianchi sono stati osservati nel 48%, quelli misti bianchi e rossi nel 35% e quelli rossi nel 16% di tutti i pazienti con trombi, senza rilevare significative differenze nel tipo di trombo tra troponina T-positivi e troponina T-negativi. Inoltre, nei due gruppi esaminati non vi sono state significative differenze nell'incidenza di placca gialla o di placca complessa. L'elaborazione statistica dei dati raccolti ha indicato che la presenza di trombo coronarico riconosciuto dall'angioscopia rappresenta l'unico fattore indipendente associato ad elevato livello di troponina T.

Gli autori rilevano che l'angioscopia consente di riconoscere la complessità della placca e la presenza di trombo coronarico, mentre l'angiografia non fornisce sufficienti informazioni su questi due aspetti, come dimostrato dal fatto che l'angiografia identifica una bassa incidenza di trombi, anche in pazienti troponina T-positivi. Per questi motivi gli autori ritengono che la pre-

senza di trombo coronarico rappresenti un elemento fondamentale nella lesione coronarica caratteristica dei pazienti troponina T-positivi con NSTE-ACS. Questo concetto trova conferma, secondo gli autori, nell'effetto degli antagonisti del recettore piastrinico per il fibrinogeno GPIIb/IIIa che sono in grado di ridurre il rischio trombotico in questi pazienti.

Nel concludere, gli autori rilevano che l'angioscopia coronarica dimostra che l'incidenza della placca gialla e della placca complessa nei soggetti troponina T-negativi è analoga a quella osservabile nei troponina T-positivi e ciò collimerebbe con la teoria secondo la quale nella patogenesi delle sindromi coronariche acute ha un ruolo di primo piano la rottura della placca arteriosclerotica. Tuttavia gli autori riconoscono che non appare ancora chiaro il motivo perché la formazione del trombo coronarico dopo la rottura della placca si verifichi meno frequentemente nei pazienti troponina T-negativi; in queste evenienze, secondo gli autori, entra in gioco un intreccio di vari fattori (come lesione vasale, coagulazione e flusso ematico) che possono determinare variabili risposte alla rottura della placca.

## Il fenomeno del contraccolpo nella terapia con inibitori della pompa protonica

Alcuni studi hanno segnalato che l'interruzione di un ciclo di 8 settimane di trattamento con omeprazolo può associarsi a un incremento di contraccolpo della secrezioni acida gastrica e che questo fenomeno non si verifica nei soggetti con infezione da *Helicobacter pylori*, ma soltanto in quelli *H. pylori*-negativi; è stato inoltre osservato che l'intensità dell'ipersecrezione acida di contraccolpo è in rapporto con l'entità dell'aumento della gastrinemia e del pH intragastrico durante il trattamento. Si ritiene che questo fenomeno sia dovuto agli effetti trofici causati dall'aumento della gastrinemia e che sia secondario all'incremento del pH intragastrico in corso di terapia. In effetti l'assenza di questo fenomeno nei soggetti *H. pylori*-positivi è apparso un paradosso, poiché è noto che questi pazienti presentano durante il trattamento un più intenso aumento del pH intragastrico e una più elevata gastrinemia rispetto ai soggetti *H. pylori*-negativi. Si è pensato che questa differenza tra *H. pylori*-positivi e *H. pylori*-negativi sia da imputare a un effetto diretto del microrganismo, probabilmente attraverso l'intervento di un fattore acido-inibitore, oppure sia causata dalla intensa gastrite oxintica che si osserva nei pazienti *H. pylori*-positivi in corso di trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI), probabilmente dovuta all'intensa produzione di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina-1 (IL-1), che è un potente inibitore della secrezione acida; pertanto nei pazienti *H. pylori*-positivi la persistenza di una gastrite oxintica correlata agli inibitori della pompa protonica, dopo l'interruzione della terapia, potrebbe prevenire l'ipersecrezione acida di contraccolpo, mentre l'eradicazione di *H. pylori* con antibiotici dà luogo a rapida regressione della gastrite acuta attiva, con conseguente soppressione della produzione locale di citochine.

Recentemente, il problema dell'ipersecrezione acida gastrica da contraccolpo dopo interruzione del trattamento con inibitori della pompa protonica è stato ripre-

so allo scopo di: 1) determinare la durata dell'ipersecrezione di contraccalpo nei soggetti *H. pylori*-negativi, 2) verificare se questo fenomeno diviene evidente dopo 2 settimane in soggetti *H. pylori*-positivi nei quali l'infezione non è stata eradicata e 3) stabilire se l'eradicazione di *H. pylori* al momento della sospensione della terapia produce un'ipersecrezione acida gastrica di contraccalpo (Gillen D, Wirz AA, McColl KEL: **Helicobacter pylori eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. Gastroenterology 2004; 126: 980**).

Sono stati studiati 12 pazienti *H. pylori*-negativi e 20 *H. pylori*-positivi; in tutti è stata misurata la secrezione acida gastrica, stimolata da pentagastrina, basale, submassimale, massimale e, successivamente, a 7, 14, 28, 42 e 56 giorni dopo un corso di terapia di 56 giorni di omeprazolo alla dose di 40 mg pro die; in 10 dei 20 pazienti *H. pylori*-positivi è stata ottenuta eradicazione dell'infezione durante l'ultima settimana di trattamento.

Nei pazienti *H. pylori*-negativi è stata osservata una secrezione di contraccalpo della portata acida, sia submassimale che massimale, che è persistita per almeno 56 giorni dopo la sospensione della terapia. Nei pazienti *H. pylori*-positivi, nei quali l'infezione non è stata eradicata, è stata osservata secrezione di contraccalpo soltanto nei riguardi della portata acida massima e soltanto a 28 e a 42 giorni dopo trattamento. Nei pazienti *H. pylori*-positivi, nei quali l'infezione è stata eradicata circa al termine del ciclo di terapia, è stata osservata secrezione di contraccalpo nei riguardi della portata acida submassimale fino a 56 giorni dopo terapia e della portata acida massimale fino a 28 giorni di terapia.

Secondo gli autori, questi risultati dimostrano: 1) la presenza di una submassimale e massimale secrezione acida di contraccalpo nei pazienti *H. pylori*-negativi, che persiste per almeno 2 mesi dopo il trattamento, 2) che l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* al termine dei 2 mesi di terapia dà luogo a un significativo fenomeno di contraccalpo della secrezione acida in qualsiasi momento fino a 2 mesi nei pazienti nei quali non è stata eradicata l'infezione, sebbene questi abbiano presentato un lieve, anche se significativo, aumento della secrezione acida massima a 4 e a 6 settimane di trattamento.

Gli autori sottolineano la persistenza del fenomeno di contraccalpo nei pazienti *H. pylori*-negativi, che appare in rapporto, secondo gli autori, con gli effetti trofici espliciti dall'ipergastrinemia, indotta dall'omeprazolo, sulla mucosa oxintica. Gillen et al (*loc cit*) ricordano, a questo proposito, che la gastrina stimola la secrezione acida stimolando la secrezione di istamina da parte delle cellule enterocromaffino-simili (ECL) oxintiche, che, a loro volta, agiscono sui recettori H<sub>2</sub> delle cellule parietali e che la gastrina esplica effetti trofici su entrambi questi tipi cellulari. D'altra parte è noto che una prolungata inibizione acida, quale si ottiene con PPI, induce iperplasia sia delle cellule ECL che di quelle parietali e che questo effetto è mediato dall'ipergastrinemia.

Gli autori rilevano inoltre che i risultati da loro ottenuti confermano il ruolo dell'aumento del pH intragastrico, ottenibile con PPI, che stimola la secrezione di gastrina, inducendo, per conseguenza, iperplasia o ipertrofia delle cellule ECL e parietali.

Per quanto concerne l'assenza del fenomeno di contraccalpo nei soggetti *H. pylori*-positivi nei quali l'infezione non è stata eradicata e l'assenza del fenomeno in quelli in cui l'infezione è stata eradicata, Gillen et al (*loc cit*) ritengono che l'assenza del fenomeno possa essere dovuta alla persistenza di una pronunciata gastrite oxintica che si osserva nei soggetti con infezione da *H.*

*pylori* trattati con PPI. Secondo gli autori ciò troverebbe conferma in primo luogo nel rapporto inverso tra intensità della gastrite e livello di secrezione acida nei pazienti con infezione da *H. pylori*; in secondo luogo è stato osservato che, nei pazienti con grave gastrite oxintica associata ad *H. pylori* e ipocloridria, l'eradicazione dell'infezione porta alla risoluzione della gastrite cui si accompagna il ripristino della funzione secretoria gastrica; infine, la gastrite oxintica stimolata da *H. pylori* provoca un'accentuata produzione locale di citochine che inibiscono la secrezione acida gastrica. Gli autori ritengono che ulteriori studi siano necessari per stabilire un eventuale effetto diretto di *H. pylori* attraverso un fattore acido-inibitore e che la rilevanza clinica dell'ipersecrezione acida di contraccalpo vada commisurata all'intensità del fenomeno. È stato osservato che i valori medi di portata acida misurata da 2 a 4 settimane dopo l'inizio del trattamento sono stati di circa il 50% superiori rispetto a quelli misurati prima della terapia. Ciò potrebbe creare problemi nei pazienti con malattie correlate all'acido gastrico, come la malattia da reflusso gastro-esofageo, e potrebbe giustificare un prolungamento della terapia di mantenimento con PPI.

### Insufficienza cardiaca complicante e sindromi coronariche acute

Le coronariopatie sono le cause più frequenti di insufficienza cardiaca (IC) e, d'altra parte, l'IC è una frequente complicanza di sindromi coronariche acute (SCA), aggravandone in maniera significativa il decorso e l'esito. Per questo motivo negli ultimi anni un accresciuto interesse è stato rivolto ai fattori che determinano l'IC nei pazienti ricoverati in ospedale per SCA, in particolar modo per angina instabile, ma anche per infarto miocardico con sopraslivellamento (STEMI) o senza sopraslivellamento (NSTEMI) del tratto ST.

Lo studio Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) ha raccolto i dati sull'impatto prognostico dell'IC complicante le SCA (Steg PC, Dabbous OH, Feldman LJ et al: **Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes. Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004; 109: 494**).

Sono stati studiati 13707 pazienti con diagnosi confermata di SCA che, al momento dell'ingresso in ospedale, non presentavano IC o non erano classificabili nello stadio Killip IV; 1778 di questi pazienti erano classificabili negli stadi Killip II o III.

È stato osservato che i pazienti con IC erano più anziani e presentavano più frequentemente una storia clinica di malattie associate rispetto ai soggetti senza IC, mentre erano più spesso di sesso femminile e non fumatori (sic!). L'incidenza di IC è stata del 15,6% nei pazienti con STEMI, del 15,7% in quelli con NSTEMI e dell'8,2% in quelli con angina instabile. La frequenza cardiaca era più alta nei pazienti con IC rispetto a quelli senza IC; dei pazienti con IC, il 46,2% aveva avuto un infarto miocardico anteriore, a confronto con il 33% di quelli senza IC; onde Q sono risultate presenti in più alta percentuale (30,2% contro 24%) nei soggetti con IC; un blocco di branca sinistra era presente nel 7,7% dei pazienti con IC rispetto al 3,1% di quelli senza IC; fibrillazione atriale o flutter sono stati osservati nel 9,9% dei soggetti con IC rispetto al 5,2% di quelli senza IC.

I pazienti con IC hanno avuto un minore numero di cateterizzazioni e di interventi coronarici percutanei e sono stati trattati in minore numero con beta-bloccanti e con statine.

La presenza di IC al momento del ricovero è risultata associata a una mortalità ospedaliera 4 volte più alta (12% contro 2,9%), senza notevoli differenze in rapporto alle diverse SCA. La mortalità è stata del 2,9%, 9,9% e 20,4% rispettivamente per le classi Killip I, II, III. I pazienti di età uguale o superiore a 75 anni hanno avuto la più alta mortalità per tutte le SCA, indipendentemente dalla presenza o meno di IC; per contro, nei pazienti di età superiore a 55 anni è stata osservata una più alta mortalità in quelli con IC e per tutte le forme di SCA. In particolare è stato osservato che nei pazienti con infarto miocardico la presenza di IC al momento del ricovero ha rappresentato un fattore prognostico nettamente negativo indipendentemente dalla presenza o meno di onda Q.

Gli autori hanno inoltre seguito per 6 mesi dopo la dimissione dall'ospedale 11348 pazienti; nel 12% di questi era presente IC al momento del ricovero, mentre nel 5,6% l'IC era comparsa durante il ricovero. Indipendentemente dal tipo di SCA, nei pazienti con IC all'ingresso in ospedale si è avuta più frequentemente necessità di un nuovo ricovero rispetto a quelli con SCA non complicata da IC (25% contro 14,7% nei soggetti con STEMI, 24,7% contro 15,8% in quelli con NSTEMMI e 23,1% contro 17,7% in quelli con angina instabile). Nel complesso, nei pazienti con SCA e IC all'ingresso in ospedale la percentuale di mortalità dopo la dimissione e di riospedalizzazione è stata 3 volte più alta rispetto ai pazienti senza IC. La mortalità dopo la dimissione non è stata significativamente differente tra pazienti con IC al momento del ricovero e pazienti con IC durante il ricovero.

Per quanto riguarda i fattori predittivi di IC nei pazienti con SCA al momento del ricovero, gli autori hanno osservato che l'età più avanzata, l'aumento della frequenza cardiaca, la presenza di STEMI/NSTEMI (a confronto con l'angina instabile), il precedente uso di diuretici, la presenza di diabete e di blocco di branca sinistra sono stati trovati fortemente e indipendentemente predittivi di IC.

Nel commentare questi risultati Velasquez e Pfeffer (Velasquez EJ, Pfeffer MA: **Acute heart failure complicating acute coronary syndromes. A deadly intersection. Circulation 2004; 109: 440**) osservano che l'insufficienza cardiaca complica l'infarto miocardico attraverso alterazioni strutturali, emodinamiche, neuromorali e genetiche e che, nonostante il miglioramento conseguito nella prognosi dei pazienti con IC e SCA, la mortalità intraospedaliera è ancora inaccettabilmente elevata, come segnalato nello studio GRACE (*loc cit*). Gli autori ritengono che, avvalendosi dei marcatori prognostici attualmente disponibili e di nuove strategie terapeutiche, si dovrà in futuro mirare a identificare i pazienti con IC acuta complicante una SCA che sono a più alto rischio, al fine di ridurre il peso umano ed economico attualmente rappresentato dalle SCA.

## Insufficienza renale e insufficienza cardiaca

Negli ultimi anni un accresciuto interesse è stato rivolto all'identificazione dei fattori di rischio che aggravano il decorso dell'insufficienza cardiaca. In questo contesto molti studi sono stati rivolti al ruolo dell'insufficienza renale, con risultati non sempre concordanti, spesso a motivo della selezione dei pazienti esaminati.

Per valutare la prevalenza dell'insufficienza renale nell'insufficienza cardiaca e determinare se essa è associata, indipendentemente da altri fattori, alla prognosi, è stato studiato un gruppo di 1042 pazienti con insuffici-

enza cardiaca, con particolare attenzione agli effetti che sul decorso e la prognosi hanno i beta-bloccanti e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-I) (McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M et al: **Renal insufficiency and heart failure. Implications from a prospective cohort. Circulation 2004; 109: 1004**).

Gli autori hanno potuto constatare che l'insufficienza renale è frequente nei pazienti con insufficienza cardiaca; infatti oltre la metà dei soggetti studiati ha presentato una qualche compromissione della funzione renale. La prevalenza rilevata in questo studio è risultata più elevata di quella riportata in altri studi e ciò, secondo gli autori, è da attribuirsi al fatto che i pazienti non sono stati selezionati, a differenza delle altre ricerche. Per contro, i risultati ottenuti collimano con quelli degli studi che hanno incluso soggetti non selezionati. Queste ricerche, insieme a quella degli autori, hanno dimostrato che la disfunzione renale è nettamente associata all'esito dell'insufficienza cardiaca caratterizzata da disfunzione sistolica, ma nella presente ricerca è stato rilevato che tale associazione è presente anche nei soggetti con disfunzione diastolica e in quelli trattati con i farmaci di uso corrente in queste condizioni. Inoltre gli autori hanno osservato che, sebbene l'anemia sia notoriamente associata a una prognosi non favorevole dell'insufficienza renale, il rischio di compromissione renale persiste nei pazienti con insufficienza cardiaca anche dopo correzione per i valori di emoglobina.

Gli autori si domandano perché l'insufficienza renale comporti una prognosi sfavorevole. Essi ricordano che ciò è stato attribuito a più avanzata insufficienza cardiaca, ad altre malattie associate e/o a una storia di nichilismo terapeutico di fronte a una compromissione renale in corso di insufficienza cardiaca, che porta non raramente a non adottare provvedimenti terapeutici efficaci per entrambe le condizioni. A questo proposito gli autori rilevano che si è ritenuto che i pazienti con insufficienza renale siano a più alto rischio di danno da farmaci e pertanto non possano ottenere vantaggi dai farmaci efficaci nell'insufficienza cardiaca. Al contrario McAlister et al (*loc cit*) hanno osservato che l'uso di ACE-I e di beta-bloccanti non ha influito sulla sopravvivenza dei pazienti con insufficienza renale associata a insufficienza cardiaca e ricordano, al riguardo, che ciò è stato recentemente confermato da ampi studi clinici controllati.

Gli autori rilevano che il trapianto renale ha consentito un miglioramento della funzione cardiaca in pazienti con nefropatie primitive; ciò induce a ritenere che l'insufficienza renale possa essere qualcosa di più di un marcatore di gravità di insufficienza cardiaca, e che abbia un ruolo causale nella progressione del danno cardiovascolare. Vengono ricordati, a questo riguardo, alcuni eventi fisiopatologici associati all'insufficienza renale, come anomalie del sistema della coagulazione e della fibrinolisi, abnormi calcificazioni da eccesso di prodotti calcio-fosforici, disfunzione endoteliale, iperomocisteinemia, insulinoresistenza, aumento di proteina C-reattiva, squilibrio endotelino/ossido nitrico, anomalie elettrolitiche predisponenti alle aritmie e iperattivazione dei sistemi simpatico e renina-angiotensina; tutti questi eventi possono aggravare la prognosi di un'insufficienza cardiaca. Queste considerazioni inducono a ritenere, secondo gli autori, che la clearance della creatinina sia un valido indicatore della capacità funzionale renale nei pazienti con insufficienza cardiaca.